

СКРИНІНГ СИНТЕЗОВАНИХ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК ЩОДО ЇХ ЕФЕКТИВНОСТІ В ПРОФІЛАКТИЦІ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

Київський національний університет імені Тараса Шевченка (м. Київ)

***Московський державний університет імені М. В. Ломоносова (м. Москва)**

Дослідження виконувались в рамках наукової теми «Проведення проблемно-орієнтованих пошукових досліджень і створення науково-технічного доробку з удосконалення методів терапії виразкових патологій шлунково-кишкового тракту», яка виконувалась на замовлення Державного агентства з питань науки, інновацій та інформатизації України; № державної реєстрації 0112U008251.

Вступ. Найвагомим завданням сьогодення є широке втілення заходів щодо профілактики захворювань. В епоху науково-технічної революції особливо зріс вплив на здоров'я людини хімічних, фізичних, біологічних, соціально-економічних, кліматогеографічних та інших чинників, що збільшило захворюваність населення. Виразкова хвороба шлунка за розповсюдженням, важкістю перебігу, ускладненнями, інвалідизацією та смертністю займає особливе місце серед хронічних захворювань травного тракту. Згідно з даними медичної статистики поширеність виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки становить від 6% до 16% залежно від регіону, традицій харчування населення та економічного розвитку країни [2, 15]. У чоловіків виразкова хвороба спостерігається частіше, ніж у жінок. В походженні хвороби мають значення спадкова схильність, психоемоційне напруження, шкідливі звички (нерациональне харчування, нікотин), алкоголізм, дія хімічних та токсичних речовин, дія ліків, хелікобактерні інвазії та ін. [14].

Сучасна терапія кислотозалежних захворювань заснована на використанні в клініці антисекреторних препаратів. Найбільш широко використовуються інгібітори H^+/K^+ -АТФази, мембранозв'язані ферменти парієтальних клітин слизової шлунка – похідні бензимидазолу (омепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол, езомепразол) і блокатори H_2 -гістамінових рецепторів [4]. Похідні бензимидазолу здатні досить швидко і ефективно знижувати активність H^+/K^+ -АТФази, відповідно, і секрецію кислоти, але при цьому володіють цілим рядом негативних побічних ефектів (морфо-функціональні порушення клітин слизової оболонки шлунка (СОШ), онкогенні зміни і розвиток атрофічного гастриту, дисбаланс гормонів).

Тривале застосування блокаторів призводить також до збільшення розміру, ваги і кількості парієтальних клітин, зменшення кількості головних клітин СОШ і зниження синтезу мРНК пепсиногену. Основним негативним ефектом застосування інгібіторів

протонної помпи є розвиток онкогенних процесів у СОШ [7].

Отже, широка поширеність виразкової хвороби з постійною загрозою ускладнень та відсутність ефективних засобів профілактики рецидивів виразки вимагають пошуку нових нетоксичних профілактичних антивиразкових засобів.

Мета дослідження. Дослідити вплив профілактичного введення низькомолекулярних органічних сполук на СОШ за умов експериментального виразкоутворення.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідженнях використані тварини розведення віварію Навчально-наукового центру «Інституту біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварини утримувалися на стандартному раціоні в умовах акредитованого віварію згідно «Стандартним правилам з упорядкування, обладнання та утримання експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». У приміщенні для утримання тварин підтримувалися наступні умови: температура – 20-25° С, вологість – 50-55%, 12-годинний світловий день.

Вибираючи адекватні моделі патології шлунка, ми виходили з сучасної концепції етіопатогенезу виразкової хвороби, яка враховує як нервово-гуморальний (центральний), так і гастродуоденальний (місцевий) механізми. Порушення діяльності нервової системи у центральному та вегетативному відділах займає провідне місце у появі виразок. Воно тісно пов'язане зі змінами в ендокринній регуляції та обміні біогенних амінів, які виконують роль медіаторів. Серед місцевих механізмів, що беруть участь у формуванні виразкового дефекту в шлунку і дванадцятипалої кишці, важлива роль належить зниженню резистентності слизової оболонки, обумовленому трофічними порушеннями і ослабленням захисного бар'єру [6]. У зв'язку з вище викладеним в даній роботі ми відібрали найбільш популярні і сучасні методи моделювання ерозивно-виразкових уражень СОШ, викликаних стресом, алкоголем, індометацином і аспірином.

Дослідження проведені на 224 білих лабораторних щурах лінії Wistar. Всі роботи з тваринами проводились відповідно до Закону України від 21.02.2006 №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [1] та у відповідності з етичними нормами і правилами роботи з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington DC,

1996) [5]. Тварин умертвляли методом цервікальної дислокації.

У кожній з полікарбонатних клітин, розміром 550x350x180 мм, з кришками з оцинкованої сталі і скляними поїлками для води утримувалися по 7 щурів. Для підстилки використовували тирсу листяних порід дерев (не хвойні рослини). Всі тварини, відібрані для експерименту, були піддані ветеринарному огляду, акліматизації протягом п'яти днів, після чого розділені методом рандомізації на групи, пронумеровані і відповідним чином позначені.

За добу до проведення експерименту тварини були піддані харчовій депривації з вільним доступом до води. Кожну досліджувану речовину, синтезовану в Московському державному університеті імені М. В. Ломоносова, було промарковано внутрішнім кодом, що складається з букв КУД і трьох цифр. Загалом було досліджено 8 синтезованих органічних сполук. Якщо органічне з'єднання було розчинним у воді, то його розчиняли у фізіологічному розчині. Не розчинні у воді сполуки розчиняли в диметилсульфоксиді (ДМСО) з розрахунку 1 мг речовини в 20 мкл ДМСО з подальшим доведенням до об'єму 2 мл фізіологічним розчином.

Тварини були поділені на групи:

1 група тварин – контрольна група. Щурам за 30 хвилин до евтаназії в/о вводили 0,4 мл фізіологічного розчину (плацебо) на 200 г ваги щура – самці щурів;

2 – група ДМСО. Щурам за 30 хвилин до ульцерогенного фактору вводили в/о 0,4 мл розчину 1% ДМСО (розчинник) на 200 г ваги щура – самці щурів;

3 – основна група. Щурам за 30 хвилин до ульцерогенного фактору в/о вводили низькомолекулярні органічні сполуки в дозі 1 мг/кг, в обсязі 0,4 мл на 200 г ваги щура – самці щурів.

Ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка щурів у другій і третій групах викликали методом іммобілізаційного водоіммерсійного стресу [12, 13], інтрагастральним введенням 96° етанолу [9], аспірину [11] та індометацину [10].

Для аналіз стану СОШ діставали шлунок, розрізали його по малій кривизні, вивертали слизовою назовні і ретельно промивали фізіологічним розчином. За допомогою експериментального гастроскопа при трансляційному освітленні досліджували стан слизової оболонки шлунка при чотирьохразовому збільшенні (лупа). У кожному шлунку розраховували площу та кількість ерозивно-виразкових уражень. Після чого розраховували площу та кількість ерозивно-виразкових уражень в середньому на один шлунок в кожній групі щурів.

Отримані результати досліджень перевіряли на нормальність розподілу за допомогою W тесту Шапіро-Вілка. Якщо дані не відповідали закону нормального розподілу, то порівняння двох незв'язаних вибірок проводили за критерієм Манна-Уїтні.

При нормальному розподілі порівняння різниці між контрольними та дослідними вимірами проводили за допомогою t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок, рівень значущості $p \leq 0,05$. Дані представляли у вигляді середнього значення (M) і помилки середнього (m).

Результати досліджень та їх обговорення.

Стрессова модель. В результаті дії 3-х годинного іммобілізаційного водоіммерсійного стресу в слизовій оболонці шлунка щурів виявлені ерозивно-виразкові ураження площею $9,55 \pm 2,4 \text{ мм}^2$.

Усі досліджені сполуки були розчинні в ДМСО, тому спочатку потрібно було дослідити вплив ДМСО на слизову оболонку шлунка. У науковій літературі є дані про лікувально-профілактичні властивості ДМСО. Показано, що профілактичне введення ДМСО протягом 7 днів до нанесення стресу [3] та лікування цим препаратом протягом 6 тижнів [8], надавало захисну і лікувальну дію на слизову оболонку шлунка. У зв'язку з цим ми провели дослідження впливу одноразового профілактичного введення ДМСО на розвиток стрес-індукованих уражень у слизовій оболонці шлунка у щурів. Встановлено, що введення розчинника ДМСО викликало збільшення площі ерозивно-виразкових уражень на 90% ($p < 0,001$) у порівнянні з контролем (рис. 1).

Профілактичне введення низькомолекулярних органічних сполук КУД 142, КУД 258, КУД 550, КУД 837 після нанесення стресу призводило до зменшення площі ерозивно-виразкових уражень відповідно на 49% ($p < 0,05$), 47% ($p < 0,05$), 29% ($p < 0,01$) та 42% ($p < 0,05$) у порівнянні з введенням ДМСО, проте значимої різниці щодо фізіологічного розчину не було (рис. 1).

КУД 836 виявився неефективним по відношенню до площі та кількості ерозивно-виразкових уражень в слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних стресом.

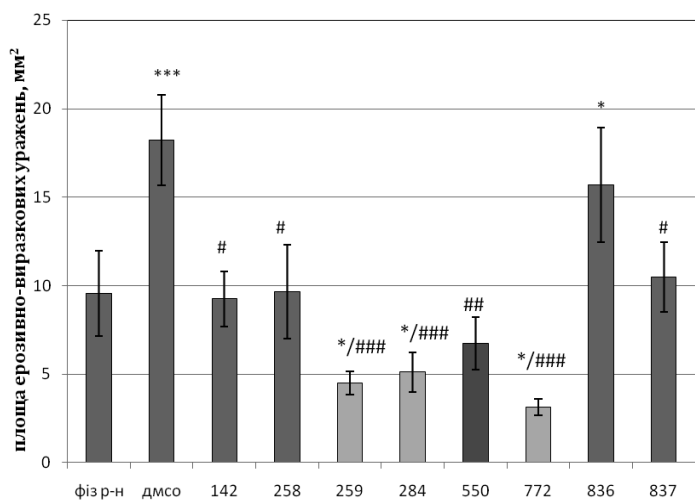


Рис. 1. Вплив низькомолекулярних органічних сполук (1 мг/кг, в/о) на площу ерозивно-виразкових уражень у СОШ, викликаних стресом у щурів, $M \pm m$: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ порівняно з групою щурів, яким вводили ДМСО.

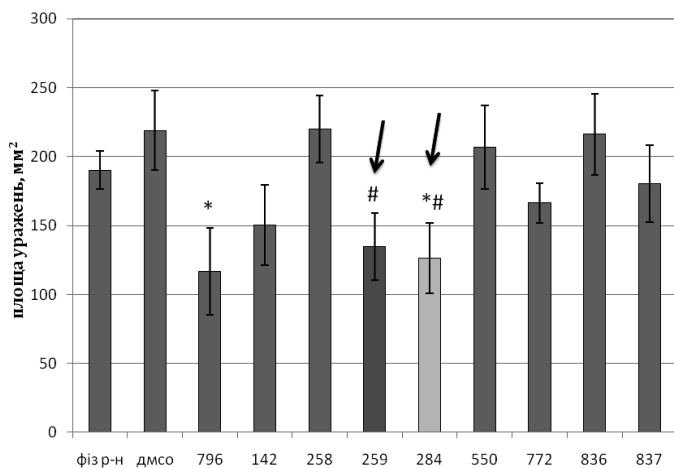


Рис. 2. Вплив низькомолекулярних органічних сполук (1 мг/кг, в/о) на площу ерозивно-виразкових уражень у СОШ, викликаних етанолом у щурів, $M \pm m$: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ порівняно з групою щурів, яким вводили ДМСО.

Найбільш виражену цитопротективну дію на СОШ щурів викликало профілактичне введення низькомолекулярних органічних з'єднань КУД 259, КУД 284 і КУД 772. Площа ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка була зменшена відповідно на 52% ($p < 0,001$), 47% ($p < 0,001$), 67% ($p < 0,001$) щодо групи з ДМСО. Вказані сполуки також статистично значущо зменшували площу ерозивно-виразкових уражень в СОШ у порівнянні з групою, якій вводили фізіологічний розчин (рис. 1).

Таким чином, найбільш вираженим цитопротективним ефектом володіли КУД 259, КУД 284 і КУД 772 на розвиток уражень індукованих стресом СОШ у щурів.

Етанолова модель. Введення етанолу викликало ураження СОШ площею $190,14 \pm 13,72$ мм². Введення ДМСО до нанесення ульцерогенного чинника значимо не справляло профілактичної дії на площу уражень слизової шлунка щодо контролю. При введенні етилового спирту спільно з ДМСО площа масивних уражень у слизовій оболонці шлунка щурів склала $219,07 \pm 28,64$ мм² (рис. 2).

Введення водорозчинної низькомолекулярної органічної сполуки КУД 796 приводило до зменшення площі уражень у слизовій оболонці шлунка на 38,6% ($p < 0,05$) порівняно з групою щурів, яким вводили етанол і фізіологічний розчин (рис. 2)

При введенні низькомолекулярних органічних сполук КУД 259 і КУД 284 був виявлений профілактичний ефект на слизову оболонку шлунка щурів. Так, при ін'єкції розчину КУД 259 масивні поразки були знижені на 38,5% ($p < 0,05$) в порівнянні з групою, якій

вводили ДМСО (рис. 2). КУД 284 зменшував площу уражень слизової оболонки шлунка щурів у порівнянні з щурами, яким вводили ДМСО на 42,4% ($p < 0,05$) (рис. 2).

Інші досліджувані низькомолекулярні органічні сполуки, а саме КУД 142, КУД 772, КУД 258, КУД 550, КУД 836 і КУД 837, не справляли профілактичну дію на слизову оболонку шлунка щурів (рис. 2).

Індометацинова модель. В результаті проведених досліджень встановлено, що введення щурам індометацину викликало виражений розвиток ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка, площа яких склала $43,7 \pm 9,0$ мм² (рис. 1. 20). За 30 хвилин до експериментального виразкоутворення цій групі щурів вводили плацебо (фізіологічний розчин). При введенні індометацину спільно з ДМСО площа ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка щурів склала $62,6 \pm 11,1$ мм². При цьому різниця між площею ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка щурів, яким вводили індометацин і фізрозчин (контрольна група) і площею ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка щурів, яким вводили індометацин та ДМСО, була статистично недостовірною.

Профілактичне введення водорозчинної низькомолекулярної органічної сполуки КУД 796 надавало виражену протективну дію на слизову оболонку шлунка щурів. Так, площа ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка при введенні КУД 796 склала $23,2 \pm 5,6$ мм², що було на 46,9% ($p < 0,05$) менше, ніж у групі щурів, яким вводили індометацин та фізіологічний розчин (рис. 3).

Профілактичне введення низькомолекулярних органічних сполук КУД 142, КУД 259, КУД 284, КУД 772 призводило до зменшення площі

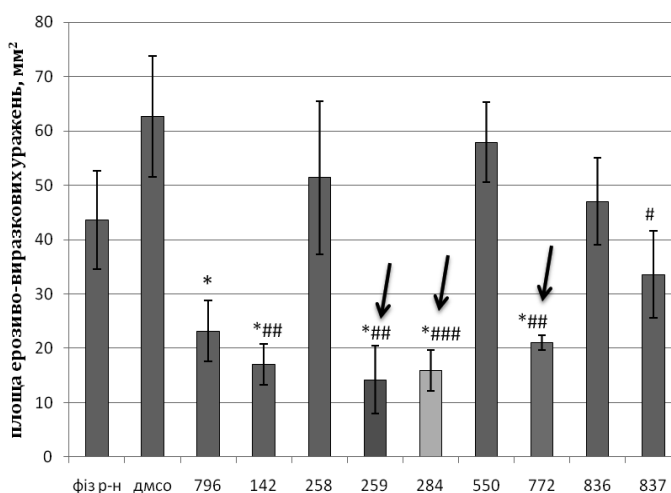


Рис. 3. Вплив низькомолекулярних органічних сполук (1 мг/кг, в/о) на площу ерозивно-виразкових уражень у СОШ, викликаних індометацином у щурів, $M \pm m$: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ порівняно з групою щурів, яким вводили ДМСО.

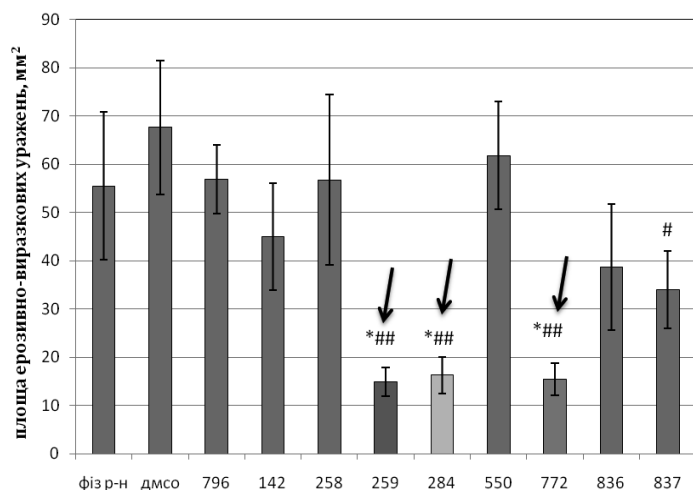


Рис. 4. Вплив низькомолекулярних органічних сполук (1 мг/кг, в/о) на площу ерозивно-виразкових уражень у СОШ, викликаних аспірином у щурів, $M \pm m$: ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ порівняно з групою щурів, яким вводили фізіологічний розчин, # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ порівняно з групою щурів, яким вводили ДМСО.

ерозивно-виразкових уражень відповідно на 61,1% ($p < 0,05$), 67,5% ($p < 0,05$), 63,6% ($p < 0,05$), 51,7% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою щурів, яким вводили індометацин і фізіологічний розчин. Значима різниця щодо розчинника ДМСО також була виражена, так введення КУД 142, КУД 259, КУД 284, КУД 772 зменшував площу ерозивно-виразкових уражень у слизовій оболонці шлунка відповідно на 72,8% ($p < 0,01$), 77,3% ($p < 0,01$), 74,6% ($p < 0,01$), 66,3% ($p < 0,01$). Результати наведених досліджень дозволяють зробити висновок, що низькомолекулярні сполуки КУД 142, КУД 259, КУД 284, КУД 772 і КУД 796 є ефективними цитопротективними сполуками щодо ерозивно-виразкових уражень, викликаних індометацином.

Чотири з дев'яти досліджених низькомолекулярних органічних сполук (КУД 258, КУД 550, КУД 836, КУД 837) виявилися неефективними по відношенню до ерозивно-виразкових уражень в слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних індометацином.

Аспіринова модель. Показано, що аспірин викликав ерозивно-виразкові ураження СОШ, площа яких складала $55,5 \pm 15,3$ мм². При введенні аспірину і ДМСО площа ерозивно-виразкових уражень в слизовій оболонці шлунка була трохи більшою і

дорівнювала $67,6 \pm 3,9$ мм². Однак статистично достовірної різниці між контролем і введенням аспірину ДМСО не було ($p > 0,05$).

Ефективними у відношенні цитопротекції виявилися КУД 259, КУД 284, КУД 772. У порівнянні з контрольною групою, площа ерозивно-виразкових уражень у СОШ щурів, яким вводили аспірин та КУД 259, КУД 284, КУД 772 була нижче на 73,2% ($p < 0,05$), 70,6% ($p < 0,05$) та 72,3% ($p < 0,05$) відповідно (рис. 4). У порівнянні з групою щурів, яким вводили аспірин та ДМСО, площа ерозивно-виразкових уражень у СОШ в групі щурів, яким вводили аспірин та КУД 259, КУД 284, КУД 772, була нижче на 78,0% ($p < 0,001$), 75,9% ($p < 0,01$) та 77,2% ($p < 0,01$) відповідно (рис. 4).

КУД 837 знижував площу ерозивно-виразкових уражень з $67,6 \pm 13,9$ мм² в досліді з введенням аспірину і ДМСО до $34,0 \pm 8,0$ мм², або на 38,7% ($p < 0,05$) і 49,7% ($p < 0,01$) відповідно.

КУД 796, КУД 142, КУД 258, КУД 550, КУД 836 виявилися неефективним по відношенню до площі та кількості ерозивно-виразкових уражень в слизовій оболонці шлунка щурів, викликаних аспірином.

Висновки. В результаті проведених досліджень показано, що низькомолекулярна сполука КУД 259 справляла профілактичний вплив на ерозивно-виразкові ураження, викликані всіма використаними моделями експериментального виразкоутворення (стресовою, етаноловою, індометациновою та аспіриновою моделями). Така універсальна дія може бути пов'язана з впливом на спільні етіопатогенетичні фактори, що лежать в основі розвитку уражень в СОШ щурів, викликаних різними чинниками. Такими факторами є активація перекисного окислення ліпідів при експериментальному виразкоутворенні, порушення кровопостачання СОШ, ішемія/реперфузія СОШ, кислото-пептичний фактор, порушення моторики шлунка, пригнічення синтезу простагландинів, руйнування захисного слизово-епітеліального бар'єру.

Перспективи подальших розробок. Виявлення впливу досліджуваних субстанцій на дані ланки виразкового процесу в шлунку дозволить встановити механізми їхньої дії.

Література

- ЗУ от 21. 02. 2006 № 3447-IV «Про заштиту животних от жестокого обращения»: 2006.
- Філіпов Ю. О. Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний оглядофіційних даних Центру статистики МОЗ України / Ю. О. Філіпов // Гастроентерологія: міжвід. зб. – 2007. – № 38. – Р. 13-15.
- Ali B. H. Protective effect of dimethylsulphoxide in stress- and indometacin- induced gastrointestinal ulceration in rats / B. H. Ali // Pharmacology. – 1989. – Vol. 39 – P. 98-102.
- Bandyopadhyay D. Reactive oxygen species-induced gastric ulceration: protection by melatonin / D. Bandyopadhyay, A. Chattopadhyay // Curr. Med. Chem. – 2006. – Vol. 13, № 10. – P. 1187-1202.
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. – Washington DC : National Academy Press, 1996.
- Laine L. Gastric mucosal defense and cytoprotection: benchtobedside / L. Laine, K. Takeuchi, A. Tarnawski // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, № 1. – P. 41-60.

7. Lassen A. The risk of missed gastroesophageal cancer diagnoses in user and nonusers of antisecretory medication / A. Lassen, J. Hallas, O. B. de Muckadell // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129, № 4. – P. 1179-1186.
8. Naito Y. Effects of free radical scavengers on indomethacin-induced aggravation of gastric ulcer in rats / Y. Naito, T. Yoshikawa, K. Matsuyama [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 1995 – Vol. 40 – P. 2019-2021.
9. Ramesh S. T. Effect of central administration of ondansetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist on gastric and duodenal ulcers / S. T. Ramesh, M. Asad, S. S. Dhamanigi [et al.] // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 303-309.
10. Seo P. J. Comparison of indomethacin, diclofenac and aspirin-induced gastric damage according to age in rats / P. J. Seo, N. Kim, J. H. Kim [et al.] // *Gut. Liver*. – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 210-217.
11. Shea-Donohue T. Aspirin-induced changes in gastric function: role of endogenous prostaglandins and mucosal damage / T. Shea-Donohue, L. Steel, E. Montcalm-Mazzilli [et al.] // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 98, № 2. – P. 284-292.
12. Takagi K. Studies on the drugs for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats / K. Takagi, Y. Kasuya, K. Watanabe // *Chem. Pharm. Bul. I (Tokyo)*. – 1964. – Vol. 12, № – P. 465-472.
13. Takeuchi K. A new model of stress ulcer in the rat with pylorus ligation and its pathogenesis / K. Takeuchi, S. Okabe, K. Takagi // *Am. J. Dig. Dis.* – 1976. – Vol. 21, № 9. – P. 782-788.
14. Tarnawski A. S. Molecular mechanisms of epithelial regeneration and neovascularization during healing of gastric and esophageal ulcers / A. S. Tarnawski, A. Ahluwalia // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 16-27.
15. Wallace J. L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? / J. L. Wallace // *Physiol. Rev.* – 2008. – Vol. 88, № 4. – P. 1547-1565.

УДК 616. 342-002. 44(043. 3)

СКРИНІНГ СИНТЕЗОВАНИХ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК ЩОДО ЇХ ЕФЕКТИВНОСТІ В ПРОФІЛАКТИЦІ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ШЛУНКА

Маркевич А. О., Гаділія О. П., Фалалєєва Т. М., Остапченко Л. І., Кудрявцев К. В.

Резюме. На 224 білих лабораторних щурах був проведений скринінг синтезованих низькомолекулярних органічних сполук щодо їх ефективності в профілактиці виразок. Виявлена найефективніша низькомолекулярна органічна сполука – КУД 259. Показано, що низькомолекулярна сполука КУД 259 справляла профілактичний вплив на ерозивно-виразкові ураження, викликані всіма використаними моделями експериментального виразкоутворення (стресовою, етаноловою, індометациновою та аспіриновою моделями).

Ключові слова: виразка шлунка, низькомолекулярні органічні сполуки.

УДК 616. 342-002. 44(043. 3)

СКРИНИНГ СИНТЕЗИРОВАННЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПО ИХ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА

Маркевич А. А., Гадилия Е. П., Фалалеева Т. М., Остапченко Л. И., Кудрявцев К. В.

Резюме. На 224 белых лабораторных крысах был проведен скрининг синтезированных низкомолекулярных органических соединений по их эффективности в профилактике язв. Обнаружено эффективное низкомолекулярное органическое соединение – КУД 259. Показано, что низкомолекулярное соединение КУД 259 оказывало профилактическое воздействие на эрозивно-язвенные поражения, вызванные всеми использованными моделями экспериментального язвообразования (стрессовой, этаноловой, индометациновой и аспириновой моделями).

Ключевые слова: язва желудка, низкомолекулярные органические соединения.

UDC 616. 342-002. 44(043. 3)

Screening of Synthesized Low Molecular Weight Organic Compounds in the Prevention of the Gastric Mucosa Lesions

Markevych A. O., Gadilia O. P., Falalyeyeva T. M., Ostapchenko L. I., Kudryavtsev K. V.

Summary. The prevalence of peptic ulcer disease with the constant threat of complications and lack of effective means to prevent a recurrence of ulcers requires searching of new non-toxic prophylactic antiulcer drugs. So the aim of work was the screening of synthesized low molecular weight organic compounds in the prevention of the gastric mucosa lesions.

The study was carried out on 224 white male rats in acute experiments with different ulcer models. Erosive-ulcerative lesions were caused by stress, ethanol, indometacin and aspirin. The animals were divided into 3 groups. The 1st was control group and were injected with 0.2 ml/kg saline intraperitoneally (i. p.) 30 min before ulcerative agent exposure. Rats of the 2nd group got 0.2 ml/kg 1% DMSO (solvent) (i. p.) 30 min before ulcerative agent exposure. Rats of the 3rd group were injected with 1 mg/kg of low molecular weight organic compounds dissolved in 1% DMSO (i. p.) 30 min before ulcerative agent exposure. Low molecular weight organic compounds were named

with «KUD» and a number. Prophylactic effects of 8 KUDs on ulcer were estimated. In gastric mucosa of rats size of erosive-ulcerative lesions were measured.

In stress model of ulcer it was established that KUDs 142, 258, 550, 837 reduced ulcer area only comparing with DMSO-group but not control group which were injected with saline. KUD 836 wasn't effective in ulcer prevention. Contrary KUDs 259, 284, 772 significantly lowered total ulcer area by 52% ($p < 0.001$), 47% ($p < 0.001$), 67% ($p < 0.001$) correspondingly compare to DMSO-group. Also they decreased stress-induced lesions in comparison with control group.

In ethanol model it was shown that KUDs 142, 772, 258, 550, 836, 837 didn't provide prophylactic effect on lesions in rats gastric mucosa. But it was found preventive influence of KUD 259 and 284 under conditions of ethanol-induced ulcer.

Effects of KUDs on lesions caused by indomethacin and aspirin were similar. The most effective compounds in the indomethacin model was KUDs 142, 259, 284, 772. They decreased ulcer area by 72,8% ($p < 0.01$), 77,3% ($p < 0.01$), 74,6% ($p < 0.01$), 66,3% ($p < 0.01$) accordingly in comparison with DMSO-group and by 61,1% ($p < 0.05$), 67,5% ($p < 0.05$), 63,6% ($p < 0.05$), 51,7% ($p < 0.05$) compare to rats got saline.

Under condition of aspirin-induced ulcer it was found prophylactic influence of KUDs 259, 284, 772. These compounds reduced ulcer area by 78% ($p < 0.001$), 75.9% ($p < 0.01$) and 77.2% ($p < 0.01$) correspondingly in comparison with DMSO-group and by 73.2% ($p < 0.05$), 70.6% ($p < 0.05$) and 72.3% ($p < 0.05$) compare to control group.

Thus, taking into account mentioned above we can conclude that the most effective compound in prevention of stress-, ethanol-, aspirin- and indomethacin-induced gastric lesions was KUD 259. Such universal action is due to effect of this compound on common mechanisms of ulceration. So, investigation of KUD259 influence on all the branches of ulcer process may help to reveal the mechanisms of its antiulcer properties.

Key words: peptic gastric ulcer, low molecular weight organic compounds.

Рецензент – проф. Непорада К. С.

Стаття надійшла 12.08.2013 р.